

(19)日本国特許庁 (JP)

再公表特許 (A1)

(11)国際公開番号

WO 96/19239

発行日 平成10年(1998)1月27日

(43)国際公開日 平成8年(1996)6月27日

(51)Int.Cl.*

識別記号

序内整理番号

F I

A 61 K 45/00

47/30

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁)

(20) 出願番号 特願平8-519665
 (21) 国際出願番号 PCT/JP 95/02611
 (22) 国際出願日 平成7年(1995)12月20日
 (31) 優先権主張番号 特願平6-318580
 (32) 優先日 平6(1994)12月21日
 (33) 優先権主張国 日本 (JP)

(71) 出願人 山之内製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 (72) 発明者 矢野 克彦
 静岡県藤枝市内瀬戸16番地51
 (72) 発明者 梶山 鶴司
 静岡県焼津市五ヶ堀之内382番地3
 (72) 発明者 山崎 雄
 静岡県藤枝市内瀬戸701番地
 (72) 発明者 伊藤 直樹
 静岡県藤枝市藤河町2丁目11番地15
 (72) 発明者 追 和博
 静岡県焼津市東小川4丁目7番7号
 (74) 代理人 弁理士 長井 耕三 (外1名)

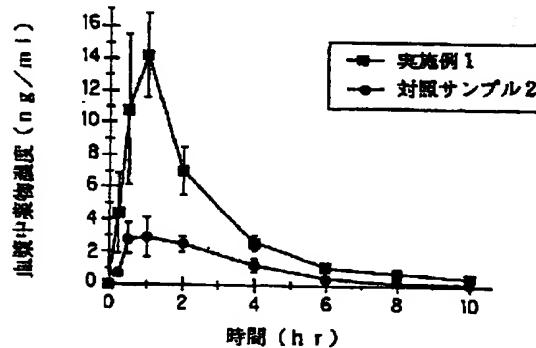
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 溶解性及び吸収性が向上した固体組成物

(57)【要約】

溶解度 $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を液体に分散したときに、非晶質を保っている超難水溶性薬物を含有する粒子径 $1 \mu\text{m}$ 以下の微粒子を形成することを特徴とする、溶解性及び吸収性を向上した固体組成物に関する。本発明固体組成物は、微粒子から超難水溶性薬物が溶出して、超難水溶性薬物の消化管からの吸収が改善される。

第6図



【特許請求の範囲】

1. 溶解度 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する溶解性及び吸収性の向上した固体組成物。
2. 当該固体組成物を液体に分散したときに、非晶質を保っている当該超難水溶性薬物を含有する粒子径 $1 \mu\text{m}$ 以下の微粒子を形成することを特徴とする請求の範囲 1 記載の固体組成物。
3. 当該溶解度が、温度が 37°C である、水、第 1 液または第 2 液に対する溶解度である請求の範囲 1 記載の固体組成物。
4. 当該固体組成物が、1 重量部の当該超難水溶性薬物、0.5 ~ 2.0 重量部の当該高分子基剤及び 0.1 ~ 3 重量部の当該非イオン性界面活性剤を含有する請求の範囲 1 記載の固体組成物。
5. 当該高分子基剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して $1 \sim 10$ である請求の範囲 4 記載の固体組成物。
6. 当該非イオン性界面活性剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して $0.25 \sim 1.5$ である請求の範囲 4 記載の固体組成物。
7. 当該微粒子が、1 重量部の当該超難水溶性薬物、0.01 ~ 1 重量部の当該高分子基剤及び 0.1 ~ 0.5 重量部の当該非イオン性界面活性剤を含有する請求の範囲 2 記載の固体組成物。
8. 当該高分子基剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して $0.1 \sim 0.6$ である請求の範囲 7 記載の固体組成物。
9. 当該非イオン性界面活性剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して $0.1 \sim 0.4$ である請求の範囲 7 記載の固体組成物。
10. 当該高分子基剤が、水溶性高分子及び腸溶性高分子から選択される 1 種または 2 種以上を含有する請求の範囲 1 または 7 記載の固体組成物。
11. 当該水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びヒドロキシエチルセルロースから選ばれた 1 種または 2 種以上を含有する請求の範囲 10 記載の固体組成物。

12. 当該非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールから選ばれた1種または2種以上を含有する請求の範囲1または7記載の固体組成物。

【発明の詳細な説明】

溶解性及び吸収性が向上した固体組成物

技術分野

本発明は、溶解度 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物に関する。当該固体組成物は、水、緩衝液等の液体に分散されると粒子径 $1 \mu\text{m}$ 以下の安定な微粒子を形成することにより、超難水溶性薬物の溶解性の向上、及び超難水溶性薬物の消化管からの吸収性の向上を可能にしたものである。

背景技術

難水溶性薬物は、消化管内における溶解度も低いので胃腸等の消化管から吸収されにくいのが一般的である。

また、難水溶性薬物には溶解度が pH に依存するものがある。例えば、酸性領域（胃内 pH）では溶解度が高いが、弱酸性～弱アルカリ性領域（腸内 pH）では溶解度が低いものもある。そして、消化管内の pH は個人差があり（特に胃内酸性度）、食事にも影響されることから、難水溶性薬物のバイオアベイラビリティに大きなバラツキが生じる場合がある。

従って、難水溶性薬物は生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）の低い場合が多いので、消化管内に相当する広範囲な pH 領域、例えば、pH 1～8 の領域における薬物の溶解性を改善する製剤加工が必要となる。

これら難水溶性薬物の溶解性及び吸収性を改善するためには、①粉碎により薬物を微細化する方法、②高分子基剤と共に固体分散体を形成する方法、③シクロデキストリン類と共に可溶性複合体とする方法等が一般的に知られている。

粉碎により薬物を微細化する方法では、微細化できる大きさに限界がある。

また、微細化した薬物を水に分散した場合、粒子が凝集する、あるいは水に濡れにくい等の欠点を有する。

高分子基剤と固体分散体を形成する方法（特開昭 56-110612 号、特開昭 54-2316 号、特開昭 54-46837 号公報等）では水に分散したとき溶解度は一時的に高くなる。しかし、微粒子を形成しないため一定時間経過後に

薬物が析出して溶解度が低下する欠点を有する。また、固体分散体中の薬物濃度が高いときには、高分子基剤の溶解性が低下して経口投与では十分な吸収性を示さない欠点等を有する。

シクロデキストリン類との可溶性複合体を形成する方法では、複合体形成が薬物の構造等に依存するため、薬物によっては複合体を形成しないことがある。

これまで難水溶性薬物の代表例としてニフェジピンに関する数多くの研究が報告されている。本発明者らは、ニフェジピンと比較して溶解性に劣る難水溶性薬物を超難水溶性薬物の範疇に分類した。本明細書では、具体的にニフェジピンより低い溶解度、すなわち $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の難溶性薬物を超難水溶性薬物と定義する。このような薬物について溶解性を改善したりバイオアベイラビリティーを改善する方法は知られていなかった。

発明の開示

本発明者らは超難水溶性薬物の溶解性及び吸収性に関し銳意研究を行った結果、溶解度 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を水等の液体に分散させると、長時間にわたって超難水溶性薬物を非晶質に保つ、粒子径が $1 \mu\text{m}$ 以下の安定な微粒子を形成することにより、消化管吸収に優れる固体組成物を提供できることを見出し本発明を完成させるに至った。本発明による固体組成物は、従来の固体分散体で見られた固体分散体の溶解速度の低下や一定時間経過後に薬物の析出に伴う溶解度の低下を改善するものである。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の固体組成物に含有される超難水溶性薬物が生体内に吸収されるまでの機構を図 1 を用いて詳説する。

本発明の固体組成物 1 0 を経口投与した場合、消化管内において胃液、腸液等の液体が固体組成物の内部に浸透して、当該固体組成物の溶解に伴って微粒子 1 2 が形成する。その後微粒子 1 2 に含有される超難水溶性薬物が、胃液、腸液等の液体に溶出する。溶出した超難水溶性薬物は、胃粘膜、腸粘膜等の消化管粘膜より吸収される。

また、超難水溶性薬物、高分子基剤及び界面活性剤の各々で溶解度が異なるので、微粒子12の組成は固体組成物10の組成と異なる。すなわち、微粒子12では固体組成物10と比べて、超難水溶性薬物の割合が大きくなり、高分子基剤及び界面活性剤の割合が小さくなる。固体組成物としては、高分子基剤に超難水溶性薬物を分散することができない程度に超難水溶性薬物の濃度が高い組成であっても、微粒子としては存在しうる。

ここで、微粒子に含有される難水溶性薬物が結晶であるかまたは非晶質であるかは、微粒子の粉末X線結晶回折により回折ピークの有無により判断することができる。

なお、図1では図示する便宜上、固体組成物10を粉末または粒状物とした。しかし、固体組成物が粉末または粒状物である必要はない。

また、微粒子の形成工程は内用固形製剤の崩壊を含む。ここで、「崩壊」とは、内用の成形製剤が消化管などの液中で崩れ、少なくともその構成粒子にまで分散する現象をいう。崩壊は、必ずしも活性成分、例えば、超難水溶性薬物の完全な溶解を意味するものではない。

本発明で使用する超難水溶性薬物としては、その溶解度が温度が37°Cである、水、第1液または第2液に対して10μg/ml未満であれば特に制限されない。当該溶解度は、37°Cの条件下、水、第1液または第2液のいずれかに対して満足していればよい。当該溶解度は5μg/ml未満である

ことが好ましく、2μg/ml未満であることがさらに好ましい。また通常薬物が小腸付近で吸収されることが多いことに鑑み、第2液に対する溶解度が10μg/ml未満の薬物が好ましく、5μg/ml未満の薬物がさらに好ましく、2μg/ml未満の薬物がさらにより好ましい。

また、当該超難溶性薬物が非晶質の状態で高分子基剤及び非イオン性界面活性剤とともに構成される固体組成物を液体に分散させると、前記固体組成物は粒子径1μm以下の微粒子を形成するものである。このとき溶解度10μg/ml未満のものが非晶質を保つので好ましい。

また、本発明で使用する超難水溶性薬物は、一般に製剤化に用いられる塩でも

良い。

なお、固体組成物を分散させる液体に関しては、水は無胃酸症または老人の胃液、第1液は通常のヒトの胃液、第2液は通常のヒトの腸液についてのそれぞれのモデルである。ここでいう第1液及び第2液は、日本薬局方第十二改正崩壊試験法に規定されている。第1液は、塩化ナトリウム 2 g 及び塩酸 7. 0 ml に水を添加して 1000 ml にした pH が約 1. 2 の水溶液である。第2液は、0. 2 M リン酸二水素カリウム水溶液 250 ml 及び 0. 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 118 ml に水を添加して 1000 ml とした pH が約 6. 8 の水溶液である。

またここでいう溶解度は、薬物が固体の場合には粉末とした後、溶媒中に入れ、5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、30分以内に溶ける度合いをいう。

本発明で使用する超難水溶性薬物の種類は特に制限されない。例えば、抗潰瘍剤、精神神経用剤、抗腫瘍剤、抗生物質、利尿剤、中枢性神経用薬、催眠鎮静剤、抗不安薬、抗てんかん薬、解熱鎮痛消炎剤、興奮剤、覚醒剤、抗パーキンソン剤、骨格弛緩剤、自立神経剤、鎮けい剤、強心剤、不整脈剤、血圧降下剤、血管拡張剤、抗脂血症用剤、循環器官用薬、呼吸促進剤、鎮咳剤、去痰剤、気管支拡張剤等が挙げられる。

超難水溶性薬物の好ましい具体例としては、ガストリン拮抗作用を有し、抗潰瘍剤として作用するベンゾジアゼピン誘導体が挙げられる。例えば、PCT/J P 91/01720 (国際公開番号 WO92/11246 号)、PCT/J P 94/01094 等に記載されるベンゾジアゼピン誘導体が挙げられる。

他の具体例としては、バソプレッシン拮抗剤であるベンズアゼピン誘導体を含むものが挙げられる。例えば、縮合ベンズアゼピン誘導体 (PCT/J P 94/01183 号等) 及びベンズアゼピン誘導体 (PCT/J P 94/01409 号等)、ベンゾジアゼピン誘導体 (PCT/J P 91/01720 (国際公開番号 WO92/11246 号)) が挙げられる。

本発明で使用する高分子基剤としては、薬学的に許容され、かつ、超難水溶性薬物を非晶質状態で分散することができるものであれば特に制限されない。例え

ば、水溶性高分子または腸溶性高分子が挙げられる。

水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば信越化学、商品名 TC-5, メトローズ90, メトローズ65SH）、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば日本曹達、商品名 日曹HPC）、メチルセルロース（例えば信越化学、商品名 メトローズSM）、ヒドロキシエチルセルロース（例えばハーキュリーズ・ジャパン、商品名 NATROSOL）、ポリビニルピロリドン（例えばピーエーエスエフジャパン、商品名 コリドン）、マクロゴル（例えば日本曹達、商品名 日曹ポリエチレングリコール#6000）等が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びヒドロキシエチルセルロースが挙げられる。

腸溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート（例えば信越化学、商品名 HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば信越化学、商品名 信越AQOAT）、カルボキシメチルエチルセルロース（例えばフロイント産業、商品名 CMEC）、酢酸フタル酸セル

ロース（例えば和光純薬、商品名 CAP）、メタアクリル酸コポリマー類（例えばRohm Pharma、商品名 オイドラギットL、オイドラギットS、オイドラギットL30D-55）等が挙げられる。

高分子基剤の配合量は、超難水溶性薬物1重量部に対して0.5~2.0重量部であり、好ましくは1~1.0重量部、さらに好ましくは1~5重量部である。この理由としては、配合量が0.5重量部未満では、薬物を非晶質化するに至らない場合が多いからである。一方、2.0重量部を越える場合では、製剤の容量が大きいため服用しづらく実用上、好ましくないからである。高分子基剤は1種または必要に応じて2種以上を混合して使用することができる。

本発明で使用する非イオン界面活性剤としては、例えば、脂肪酸エステル、エーテルが挙げられる。ただし、これらに限定されるものではない。

脂肪酸エステルとしては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル（シュガーエステル）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロ

ピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステルが挙げられる。エーテルとしては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ブロックポリマー型エーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテルが挙げられる。これらの中では、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ブロックポリマー型エーテルが特に好みしい。

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、例えば、水素添加ヒマシ油ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン水素添加ヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(20E.O)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(5E.O)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50(HCO-50)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が挙げられる。

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、例えば、ポリソルベート40(ツイーン40)、ポリソルベート60(ツイーン60)、ポリソルベート65、ポリソルベート80(ツイーン80)、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O)が挙げられる。

ブロックポリマー型エーテルとしては、例えば、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール(ブルロニックF68)、ポリオキシエチレンオキシプロピレンセチルエーテル(20E.O 4P.O)が挙げられる。

非イオン性界面活性剤の配合量は、超難水溶性薬物1重量部に対して0.1~3重量部であり、好ましくは0.2~1.5重量部、さらに好ましくは0.25~1.25重量部である。この理由としては、配合量が0.1重量部未満または3重量部を越える場合には、液体に分散したときに微粒子が生成し難いからである。非イオン性界面活性剤は1種または必要に応じて2種以上混合して使用することができる。また、非イオン性界面活性剤は、超難水溶性薬物と高分子基剤と共に固体分散体を生成する際に添加してもよい。また、超難水溶性薬物と高分子

基剤との固体分散体を生成した後に、非イオン性界面活性剤を添加してもよい。

本発明で使用する超難水溶性薬物、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤の構成比は重量比として、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤=1：(0.5～20)：(0.1～3)である。好ましい構成比は、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤=1：(1～10)：(0.1～3)である。好ましくは1：(0.5～20)：(0.25～1.5)であり、さらに好ましくは1：(1～10)：(0.25～1.5)である。

また、水、緩衝液等の液体に分散したときの微粒子については、超難水溶性薬物、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤の構成比は重量比として、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤=1：(0.01～1)：

(0.1～0.5)であることが好ましい。さらに好ましい構成比は重量比として、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤=1：(0.1～0.6)：(0.1～0.4)である。

本発明の固体組成物は、超難水溶性薬物、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を溶媒に溶解または懸濁し、得られた溶液から減圧乾燥、凍結乾燥、噴霧乾燥等により溶媒を除去して得られる。得られた粉末または粒状物はそのままでも使用できるが、製剤的に許容される賦形剤を添加し、経口用製剤として通常知られている細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等に製剤化しても良い。

また、本発明の固体組成物を水に分散し、必要に応じて賦形剤を添加して、経口用液状製剤を得ることができる。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の固体組成物に含まれる薬剤が吸収されるまでの機構を示す。

図2は、実施例1の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

図3は、比較例1の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

図4は、対照サンプル4の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

。

図5は、実施例1及び対照サンプル1の固体組成物をイヌに経口投与したときの血漿中薬物濃度を示す。

図6は、実施例1及び対照サンプル2の固体組成物をイヌに経口投与したときの血漿中薬物濃度を示す。

図7は、比較例5の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

図8は、比較例6の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、比較例、実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明をこれらに限定するものではない。

なお、粒子径の測定には、堀場製作所製の粒度分布測定装置LA-910を用いた。また、実施例、比較例及び実験例に用いた薬物について、pHが約6.8の緩衝液である第2液に対する溶解度($\mu\text{g}/\text{ml}$)を表1にまとめる。

表1

各種薬物の第2液に対する溶解度

化合物名	溶解度($\mu\text{g}/\text{ml}$)
YM022	0.0041
YM087	1.8
ニフェジピン	10

実施例1

1-[2,3-ジヒドロ-1-(0-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(m-トリル)ウレア(以下、YM022という。)1g、高分子基剤として作用するヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC2910;信越化学工業製、商品名TC-5E)3.5g、及び非イオン性界面活性剤として作用するポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(日光ケミカルズ製、商品名HCO-60)0.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し固体組成物の粉末を得た。

粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は結晶ではなく非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散し、粒子径0.1~1 μm の微粒子を得た。この粒子径分布を図2に示す。

図2で、特定の粒子径を有する粒子の体積平均径の相対分布を棒グラフで示し、累積分布を曲線で示す。その粒子の体積平均径の相対分布は左側の縦

軸に示す。また、粒子の体積平均径の累積分布は右側の縦軸に示す。なお、累積分布の表記方法は、図3、図4、図7及び図8についても図2と同様である。

比較例1

比較例1の固体組成物は、非イオン系界面活性剤を含有しないことが実施例1の固体組成物と異なる。

YM022 1 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3. 5 gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し、固体組成物の粉末を得た。粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。得られた粉末を精製水に分散し粒子径を測定した。この粒子径分布を図3に示す。粒子径は、2~100 μm に分布して、1 μm 以下の微粒子は生成しなかった。

実施例2

4' - [(2-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-d] [1]ベンゾアゼピン-6-イル)カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド(以下、YM087という。) 1 g、ヒドロキシプロピルメチルヒルロース 3 g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0. 5 gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、次いで溶解液を噴霧乾燥し、固体組成物の粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM087は非晶質であった。さらに得られた粉末を第12改正日本薬局方崩壊試験法第2液(pH 6. 8)に分散し、粒子径0. 1~1 μm の微粒子を得た。

比較例2

比較例2の固体組成物は、非イオン系界面活性剤を含有しないことが、実施例2の固体組成物と異なる。

YM087 1 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3. 5 gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し、

固体組成物の粉末を得た。得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM087は非晶質であった。さらに得られた粉末を第12改正日本薬局方崩壊試験法第2液(pH 6.8)に分散して粒子径を測定したところ20μmを中心とする2~300μmの微粒子であり、YM087においても比較例1で示したYM022の場合と同様に1μm以下の微粒子の生成は認められなかった。

吸収性の比較

実施例1で得られた固体組成物の粉末及び以下に示す対照サンプルの粉末を使用し、経口投与時の吸収性を比較した。対照サンプル1の固体組成物の粉末はYM022を含有するが、YM022が結晶であり非晶質ではないことのみが実施例1と異なる。対照サンプル2では、比較例1で得られた粉末に崩壊剤を加えた。

対照サンプル1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 35g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5gを精製水450gに溶解し、これにYM022 10gを加え乳鉢で粉碎処理し、さらにホモミキサーで攪拌し分散液を得た。この分散液をナノマイザー(ナノマイザー社製)で2500kgf/cm³の条件で5回処理し、得られた懸濁液を噴霧乾燥し粉末を得た。

粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は結晶であった。得られた粉末を精製水に分散し粒子径を測定したところ、0.1~1μmであった(図4)。得られた粉末10g及び崩壊剤8gを混合し常法によりYM022を40mg含有する180mgの錠剤を製した。

対照サンプル2

比較例1で得られた粉末1.8gに崩壊剤1gを加え、乳鉢中の混合と32メッシュの篩いでの篩過を3回繰り返し、混合粉末を得て対照サンプルとした。

実験例1

YM022が120mg含有するように実施例1または対照サンプル1の固体組成物の粉末をイヌに経口投与した。実施例1で得られた固体組成物の粉末600mgのカプセル充填品または対照サンプル1の錠剤3錠をビーグル犬5頭に経

口投与し、所定時間毎に採血した。次いで、血漿中の YM022 濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定し、薬動力学的パラメータを算出した。5例の平均についての結果を表2及び図5に示す。図5において、バーは標準誤差を示す。

表2

イヌに経口投与したときの薬動力学的パラメーター

投与試料	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)
実験例1	114.3	305.5
対照サンプル1	N.D.	0

ここで、C_{max}とは、最高血漿中濃度をいい、AUCとは、血漿中濃度曲線下面積をいう。N.D.とは、検出限界以下であることを示す。

結晶状態のYM022を用いた対照サンプル1は1 μm以下の微粒子となった。しかし、血漿中の薬物濃度は検出限度以下である。従って、YM022を結晶状態で微細化するだけでは、消化管からの吸収は向上しないことが確認された。

実験例2

YM022が10mg含有するように実施例1または対照サンプル2の粉末をカプセルに充填し、ビーグル犬4頭に経口投与した。そして、所定時間毎に採血し、血漿中のYM022濃度をGC/MSで測定し、薬動力学的パラメータを算出した。4例の平均についての結果を表3及び図6に示す。図6において、バーは標準誤差を示す。

表3

イヌに経口投与したときの薬動力学的パラメーター

投与試料	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)
実験例1	16.2	35.4
対照サンプル2	3.4	10.7

実施例1は本発明の固体組成物である。これに対して、対照サンプル2は従来の高分子との固体分散体法で調製し、非イオン性界面活性剤を含まない。実施例1は、対照サンプル2と比較して、C_{max}（最高血漿中濃度）で4倍以上、A

UC (血漿中濃度曲線下面積) で3倍以上の値を示した。すなわち、非イオン性界面活性剤を含有することにより、吸収性が顕著に向上了することを示した。

実験例3 吸収性の維持 (懸濁液の安定性)

実施例1で得られた固体組成物の粉末を精製水に分散して、懸濁液を調製した。調整してから3日目及び7日目にラット3匹に経口投与し、血漿中濃度を測定し、吸収性の変化を確認した。調整後の期間により、C_{max}、AUCの有意差は認められなかった。

実験例4 溶解度の維持

YM022換算で0.1g相当量の実施例1または比較例1で得られた粉末に精製水50mlを加え、振盪器で1時間振盪した後、超遠心器(50,000rpm, 30分)にかけ、その上澄み液を採取した。次に得られた沈澱物に精製水50mlを加え、振盪器で30分振盪した後、超遠心器(50,000rpm, 30分)にかけ、その上澄み液を採取した。さらに得られた沈澱物に同様の処理を行い、上澄み液を採取した。採取したそれぞれの上澄み液は高速液体クロマトグラフィーでYM022の濃度を測定した。

表4

上澄み液中のYM022濃度(μg/ml)

サンプル	振とう回数	1回目	2回目	3回目
実施例1		4.8	4.0	4.0
比較例1		3.5	1.2	1.2

比較例1の固体組成物は2回目以降の上澄み液中のYM022濃度が低下する。これに対し、実施例1の固体組成物はYM022濃度がほとんど低下していない。

これは比較例1の固体組成物では水溶性高分子の溶解に伴って超難水溶性薬物の溶解度が低下したためと考えられる。一方、実施例1の固体組成物では、水中で微粒子を形成することにより溶解度が維持されていると考えられる。

実験例5 微粒子の組成

実施例1で得られた固体組成物の粉末2.5gを精製水200mlに加えマグネットスターで1時間攪拌し、懸濁液を得た。この懸濁液を遠心器で3,000rpm、5分遠心し沈殿物を分取した。さらに残りの懸濁液を超遠心器で5,000rpm、30分遠心し沈殿物を分取した。以下同様に表5に示した遠心条件で遠心し沈殿物を分取した。

得られた各沈殿物を乾燥後、高速液体クロマトグラフィーで含有するYM022量を測定した。また、赤外吸収スペクトルを測定し、YM022、TC-5E、HCO-60の吸収ピークの比率から沈殿物中のそれぞれの成分の比率を算出した。この結果を表5に示す。

表5

遠心条件	比率 HPLC	比率 IR	組成比
			(薬物:基剤:界面活性剤)
3,000rpm, (900G) 5min	2.39	—	—
5,000rpm, (2,500G) 30min	1.94	1.85	1:0.54:0.31
10,000rpm, (10,000G) 30min	1.52	1.49	1:0.19:0.30
50,000rpm, (250,000G) 30min	1.56	1.39	1:0.12:0.27

比率は含有する超難水溶性薬物(YM022)に対する各沈殿物の重量比を示した。

ここで、Gとは重力加速度を意味し、1Gは9.8m/s²に相当する。

得られた沈殿物はいずれも3成分の混合物である。HPLCの結果では、沈殿物の重量は、YM022の1.5~2.4倍であった。なお、前述したが、TC-5Eは、高分子基剤として作用するヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、HCO-60は非イオン界面活性剤として作用するポリオキシエチレン硬化ヒマシ油である。

比較例3

実験例5の微粒子の組成比測定結果に基づいて以下の組成の粉末を調製し、分散液中の粒子径を測定した。YM022 1g、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロース 0.2 g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.3 gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し粉末を得た。得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ2~60 μmの微粒子であり、1 μm以下の微粒子の生成は認められなかった。

比較例4

比較例4で用いる界面活性剤は、非イオン性ではなく、カチオン性である。

YM022 1 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.5 g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.5 gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に添加し、この溶液を噴霧乾燥し粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ、3 μm以上の粒子であり、カチオン性界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウムでは1 μm以下の微粒子の生成は認められなかった。

実施例3~5

実施例1と同様の方法で、下記の組成(重量比)を有する固体組成物の粉末を得た。

表6

	実施例3	実施例4	実施例5
超難水溶性薬物	1	1	1
高分子基剤	8.5	3.5	3
界面活性剤	0.5	0.3	3

ここで、超難水溶性薬物としてはYM022を用い、高分子基剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5E)を用い、界面活性剤としてはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO60)を用いた。

粉末X線回折法で測定した結果、得られた各粉末中のYM022は非晶質であった。さらにこれらの粉末を精製水に分散し、粒子径0.1~1 μmの微粒子を得た。

実施例 6

YM022 1 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3. 5 g、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（ポリソルベート80；関東化学比製、商品名Tween 80）0. 5 gをジクロロメタン・メタノール混液（8:2）に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し粉末を得た。

粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径0. 1～1 μ mの微粒子を得た。

実施例 7

実施例7では、固体組成物が粉末散剤であり、製剤助剤である乳糖をも含有する。YM022 1 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3. 5 g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0. 5 gをメタノールに溶解し、溶解液を流動層で乳糖4.5 gに噴霧造粒し粉末散剤を得た。

粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径0. 1～1 μ mの微粒子を得た。

実施例 8

実施例1で得られた固体組成物の粉末をカプセルに充填しカプセル剤を得た。

実施例 9

実施例1で得られた固体組成物の粉末200 gにクロスカルメロース等の崩壊剤160 gを混合し、常法により打錠しYM022を40 mg含有する360 mgの錠剤を得た。

比較例 5

比較例5では、溶解度が10 μ g/mlであるニフェジピンを用いた。ニフェジピン 1 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3 g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0. 5 gをジクロロメタン・メタノール混液（8:2）に添加し、この溶液を噴霧乾燥し粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のニフェジピンは非晶質であった。しかし、この粉末を精製水に分散した後には、ニフェジピンが結晶化していた。

さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ、1～1

0 μm に分布した。粒子径のメジアンは4 μm であった。この粒子径分布を図7に示す。

比較例6

比較例6では、比較例5と同様にニフェジピンを用いた。ただし、界面活性剤を用いなかった。ニフェジピン 1 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 3 g をジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に添加し、この溶液を噴霧乾燥し粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のニフェジピンは非晶質であった。しかし、この粉末を精製水に分散した後には、ニフェジピンが結晶化していた。

さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ、5～100 μm に分布した。粒子径のメジアンは20 μm であった。この粒子径分布を図8に示す。

産業上の利用の可能性

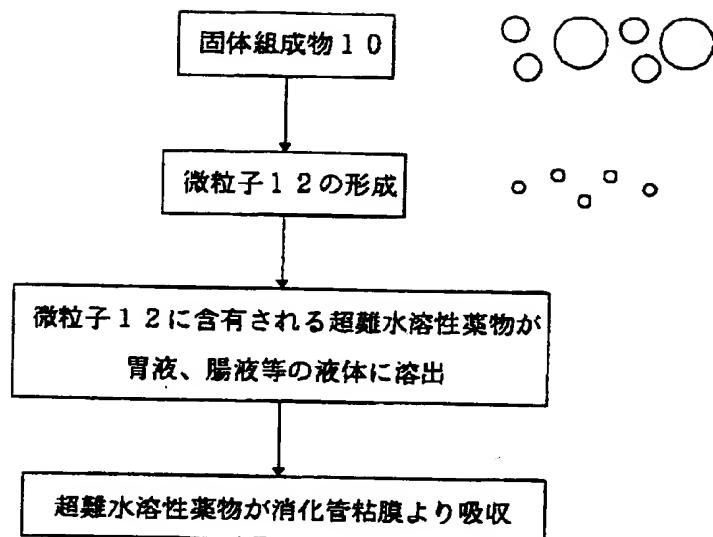
本発明の固体組成物は、溶解度10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を液体に分散したときに、粒子径1 μm 以下の安定な微粒子を形成することにより、超難水溶性薬物の消化管からの吸収を改善する。

本発明では、超難水溶性薬物が微粒子の形成後も非晶質を保つので、その溶出性が良好に保たれる。

また、超難水溶性薬物は微粒子を形成するまでの工程及び微粒子を形成してからの工程で溶出するので、超難水溶性薬物を液体に分散してから長時間、例えば3～7日またはそれ以上に渡って溶解度を維持することができる。すなわち、本発明の固体組成物を液体に分散したものは長時間にわたって安定に保持することができる。

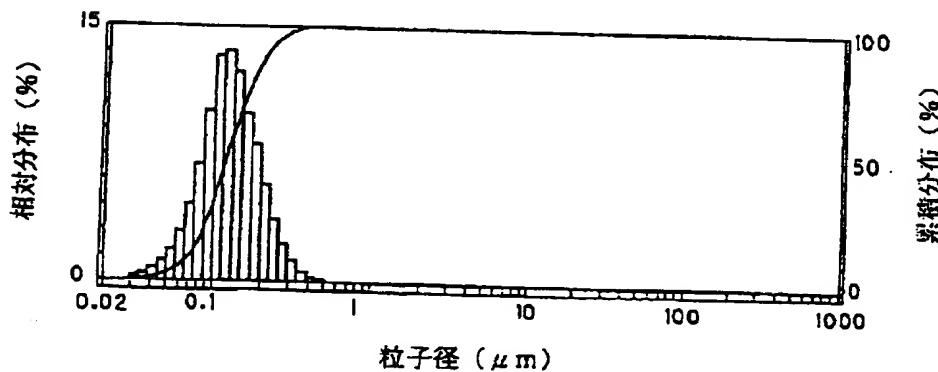
【図1】

第1図



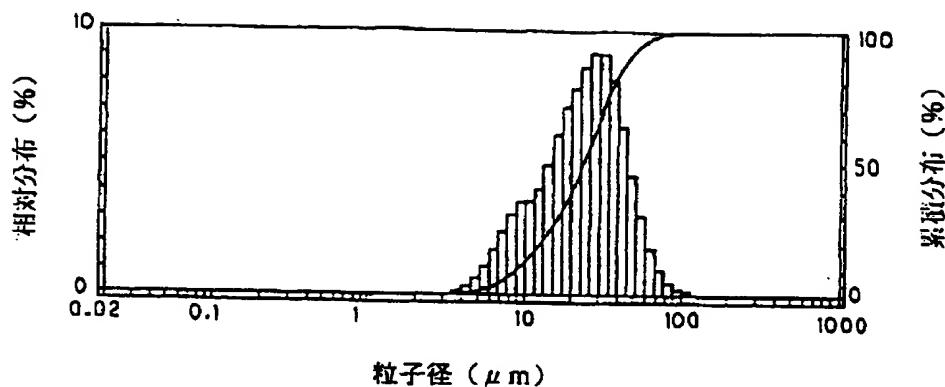
【図2】

第2図



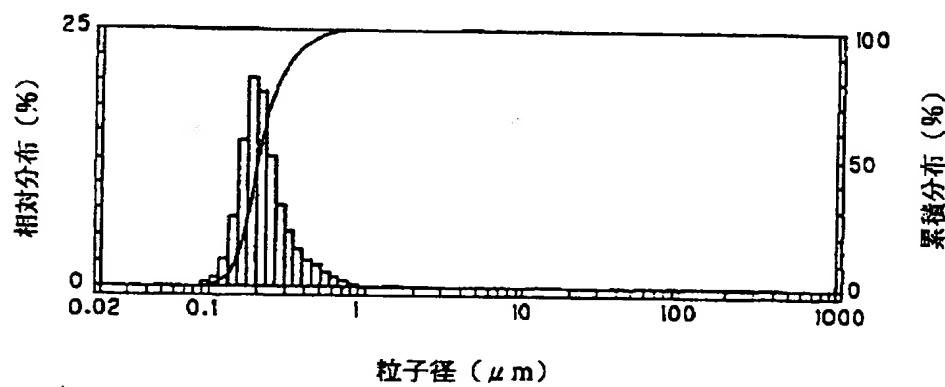
【図3】

第3図



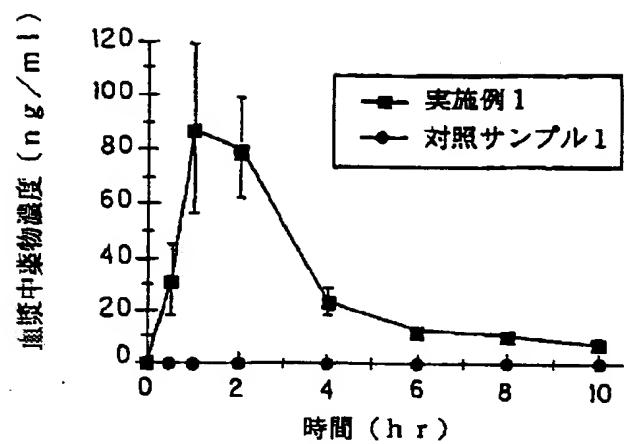
【図4】

第4図



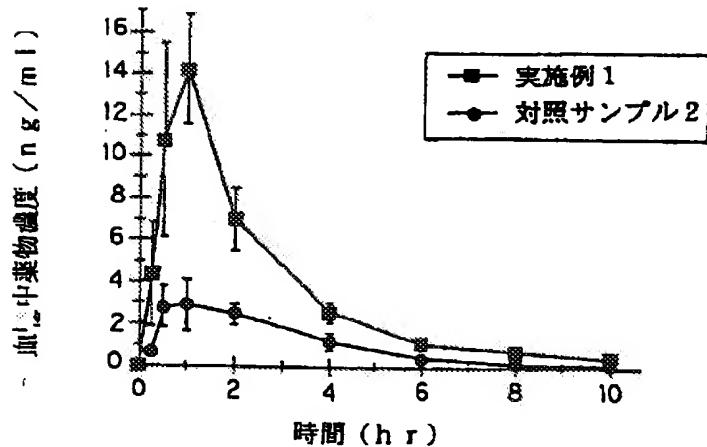
【図5】

第5図



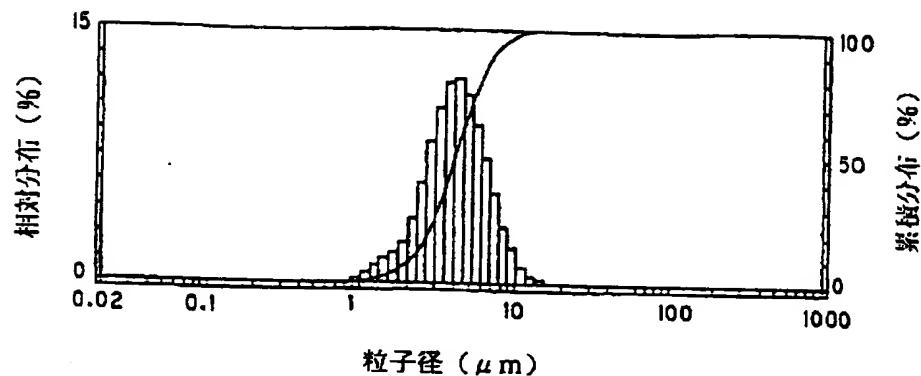
【図6】

第6図



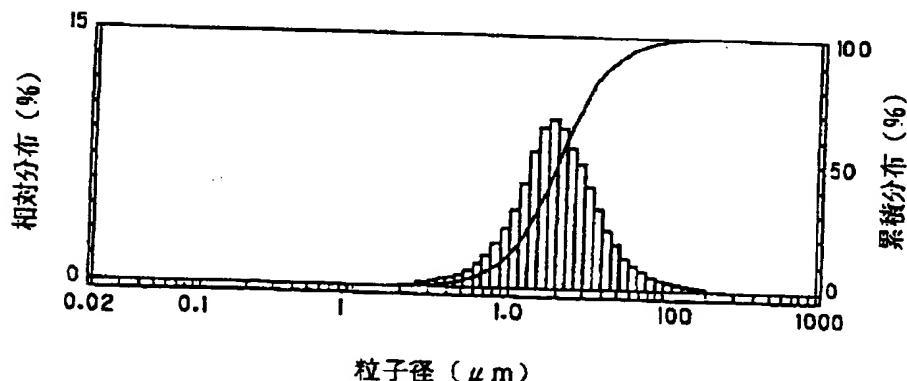
【図7】

第7図



【図8】

第8図



【国際調査報告】

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP 95/02611
A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int. CL ⁹ A 61K 45/00, A 61K 47/30		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC)) Int. CL ⁹ A 61K 45/00, A 61K 47/30		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリーム	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 2-237913, A (大東交易), 20. 9月. 1990 (20. 09. 90)	1-12
<input type="checkbox"/> C巻の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する明細を参照。
* 引用文献のカテゴリーム 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「I」優先権主張に趣意を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」図版による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日實で、かつ優先権の主張の基準となる出願の日 の後に公表された文献		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は実験の理解のため に引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 獻との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献
国際調査を完了した日 20. 03. 90	国際調査報告の発送日 16.04.96	
名前及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(複数のある場合は) 鶴見秀紀 9	4 C 8 4 1 5
	電話番号 03-3581-1101 内線 3454	

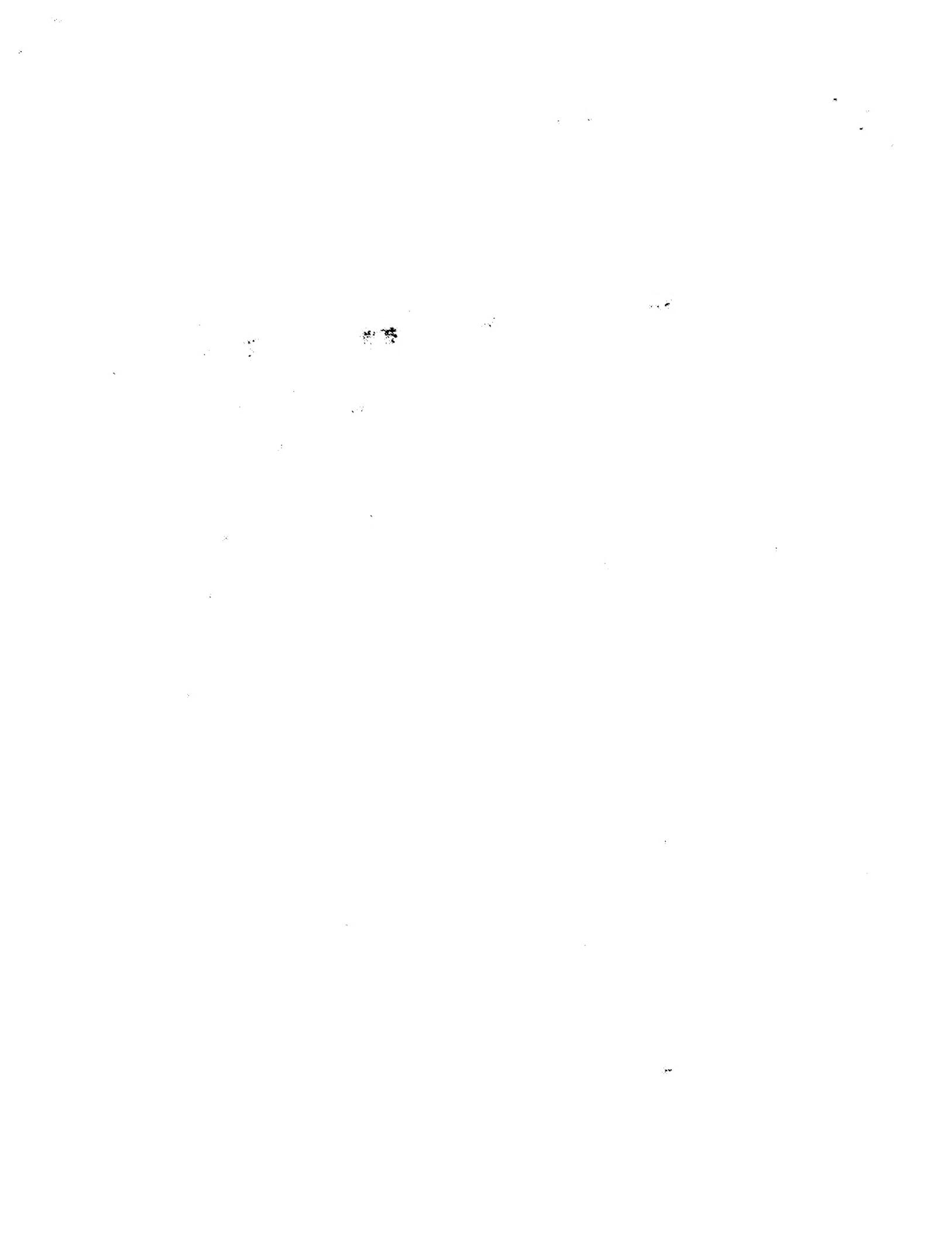
様式PCT/ISA/210(第2ページ)(1992年7月)

フロントページの続き

(81)指定国 E P (A T, B E, C H, D E,
D K, E S, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M
C, N L, P T, S E), O A (B F, B J, C F, C G
, C I, C M, G A, G N, M L, M R, N E, S N,
T D, T G), A P (K E, L S, M W, S D, S Z, U
G), A M, A U, B B, B G, B R, B Y, C A, C
N, C Z, E E, F I, G E, H U, I S, J P, K E
, K G, K R, K Z, L K, L R, L T, L V, M D,
M G, M K, M N, M W, M X, N O, N Z, P L, R
O, R U, S D, S G, S I, S K, T J, T M, T T
, U A, U S, U Z, V N

(注) この公表は、国際事務局 (W I P O) により国際公開された公報を基に作成したものである。

なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項 (実用新案法第48条の13第2項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。



WO96/19239 (English Translation)

WO96/19239 (English Translation)

International Publication Date: June 27, 1996

International Application No.: PCT/JP95/02611

International Filing Date: Dec. 20, 1995

[Title of Invention]

SOLID COMPOSITION WITH SOLUBILITY AND ABSORBABILITY IMPROVED

[Abstract]

The present invention relates to a solid composition comprising an amorphized, ultra-sparingly water-soluble drug having a solubility of less than 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, a polymer base and a nonionic surfactant, which when dispersed in a liquid, can form microparticles having a particle size of 10 μm or less and comprising the ultra-sparingly water-soluble drug kept in a amorphous state, and which can improve the solubility and the absorbability of the ultra-sparingly water-soluble drug. According to the solid composition of the present invention, the ultra-sparingly water-soluble drug is eluted from the microparticles so that the absorption of the ultra-sparingly water-soluble drug through the digestive tract is improved.

[Claims]

1. A solid composition with solubility and absorbability improved, comprising an amorphized, ultra-sparingly water-soluble drug having a solubility of less than 10 µg/ml, a polymer base and a nonionic surfactant.
2. The solid composition according to claim 1, wherein when said solid composition is dispersed in a liquid, said solid composition forms microparticles having a particle size of 1 µm or less and containing the ultra-sparingly water-soluble drug kept in an amorphous state.
3. The solid composition according to claim 1, wherein said solubility is a solubility in water, the Japanese Pharmacopoeia first fluid or the Japanese Pharmacopoeia second fluid, all at a temperature of 37°C.
4. The solid composition according to claim 1, wherein said solid composition comprises 1 part by weight of said ultra-sparingly water-soluble drug, 0.5 to 20 parts by weight of said polymer base, and 0.1 to 3 parts by weight of said nonionic surfactant.
5. The solid composition according to claim 4, wherein a weight ratio of said polymer base to said ultra-sparingly water-soluble drug is 1 to 10.
6. The solid composition according to claim 4, wherein a weight ratio of said nonionic surfactant to said ultra-sparingly water-soluble drug is 0.25 to 1.5.
7. The solid composition according to claim 2, wherein said microparticles comprise 1 part by weight of said ultra-sparingly water-soluble drug, 0.01 to 1 part by weight of said polymer base and 0.1 to 0.5 parts by weight of said

nonionic surfactant.

8. The solid composition according to claim 7, wherein a weight ratio of said polymer base to said ultra-sparingly water-soluble drug is 0.1 to 0.6.

9. The solid composition according to claim 7, wherein a weight ratio of said nonionic surfactant to said ultra-sparingly water-soluble drug is 0.1 to 0.4.

10. The solid composition according to claim 1 or 7, wherein said polymer base comprises one or two or more selected from water-soluble polymers and enteric polymers.

11. The solid composition according to claim 10, wherein said water-soluble polymers comprise one or two or more selected from hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose and hydroxyethylcellulose.

12. The solid composition according to claim 1 or 7, wherein said nonionic surfactant comprises one or more selected from polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyethylene sorbitan higher fatty acid esters and polyoxyethylene polyoxypropylene glycol.

[Description]**SOLID COMPOSITION WITH SOLUBILITY AND ABSORBABILITY IMPROVED****Technical Field**

The present invention relates to a solid composition comprising an amorphized, ultra-sparingly water-soluble drug having a solubility of less than 10 µg/ml, a polymer base and a nonionic surfactant. The solid composition can improve the solubility of an ultra-sparingly water-soluble drug and the absorbability of the ultra-sparingly water-soluble drug through the digestive tract, by forming stable microparticles having a particle size of 1 µm or less when dispersed in a liquid such as water or a buffer solution.

Background Art

Sparingly water-soluble drugs are generally difficult to be absorbed through the digestive tract such as gastrointestinal because of their low solubility in the digestive tract.

Furthermore, some of the sparingly water-soluble drugs have pH-dependent solubility. For example, some drugs have high solubility in an acidic region (pH in the stomach), but have low solubility in a weakly acidic to weakly alkaline region (pH in the intestine). Moreover, since the pH in the digestive tract varies with individuals (particularly, the intragastric acidity) and is also affected by the diet, there may occur large imbalance in the bioavailability of sparingly water-soluble drugs.

Because the sparingly water-soluble drugs have low

bioavailability in many cases, it is necessary to provide formulation processing for improving the solubility of the drugs in a broad range of pH regions corresponding to the interior of the digestive tract, for example, in regions of pH 1 to 8.

To improve the solubility and absorbability of these sparingly water-soluble drugs, (1) a method of micronizing a drug by pulverization, (2) a method of forming a solid dispersion of a drug together with a polymer base, (3) a method of forming a soluble complex of a drug together with cyclodextrins, and the others are generally known.

In the method of micronizing a drug by pulverization, there is a limit in the size for micronization.

Further, when the micronized drug is dispersed in water, the method has disadvantages such as that the particles aggregate, or the particles are not easily wettable.

In the method for forming a solid dispersion of a drug with a polymer base (JP56-110612A, JP54-2316A, JP54-46837A, and the like), when the solid dispersion is dispersed in water, the solubility is temporarily increased. However, since the drug does not form microparticles, the method has a drawback that after a lapse of certain time, the drug precipitates and the solubility is decreased. Also, when the drug concentration in the solid dispersion is high, the method is disadvantageous in that the solubility of the polymer base is decreased so that the solid dispersion does not exhibit sufficient absorbability by oral administration.

In the method for forming a soluble complex of a drug

with cyclodextrins, since the formation of complex depends on the structure of the drug or the like, some drugs may not form complexes.

Heretofore, there have been numerous reports on the research of nifedipine as a typical example of sparingly water-soluble drugs. The inventors of the present invention classify those sparingly water-soluble drugs having poorer solubility than nifedipine into ultra-sparingly water-soluble drugs. In the present specification, specifically, sparingly soluble drugs having lower solubility than that of nifedipine, that is, a solubility of less than 10 µg/ml, are defined as ultra-sparingly water-soluble drugs. Methods for improving the solubility of these drugs or improving the bioavailability of these drugs are not yet known.

Disclosure of Invention

The inventors of the present invention have devotedly conducted a research on the solubility and absorbability of ultra-sparingly water-soluble drugs, and as a result, found that a solid composition comprising an amorphized, ultra-sparingly water-soluble drug having a solubility of less than 10 µg/ml, a polymer base and a nonionic surfactant, can form, when dispersed in a liquid such as water, stable microparticles having a particle size of 1 µm or less and keeping the ultra-sparingly water-soluble drug in an amorphous state for a long time, and thereby a solid composition can have excellent absorbability through the digestive tract. Thus, the inventors have completed the present invention. The solid composition according to the

present invention provides an improvement in the decrease in the dissolution rate of conventional solid dispersions, or in the decrease in the solubility of drug, accompanied by drug precipitation, after a lapse of certain time.

Hereinafter, the present invention will be described in detail.

The mechanism of absorption in vivo of the ultra-sparingly water-soluble drug comprised by the solid composition of the present invention will be illustrated in detail with reference to Fig. 1.

When the solid composition 10 of the present invention is orally administered, the liquid in the digestive tract, such as gastric juice or intestinal juice, penetrates into the inside of the solid composition, and along with the dissolution of the solid composition, microparticles 12 are formed. Thereafter, the ultra-sparingly water-soluble drug contained in the microparticles 12 is eluted into the liquid such as gastric juice or intestinal juice. The eluted ultra-sparingly water-soluble drug is absorbed through the mucous membrane of the digestive tract, such as the gastric mucous membrane or the intestinal mucous membrane.

Since the ultra-sparingly water-soluble drug, the polymer base and the surfactant have different solubilities, the make-up of the microparticles 12 is different from the make-up of the solid composition 10. That is, the microparticles 12 have an increased proportion of the ultra-sparingly water-soluble drug and decreased proportions of the polymer base and the surfactant, compared with the solid composition 10. Even if the make-up is such that the

concentration of the ultra-sparingly water-soluble drug is so high that the ultra-sparingly water-soluble drug cannot be dispersed in the polymer base as a solid composition, the make-up can exist as microparticles.

Herein, whether the sparingly water-soluble drug comprised by the microparticles is crystalline or amorphous, can be determined by the presence or absence of diffraction peaks in the powdered X-ray crystal diffraction of the microparticles.

In Fig. 1, the solid composition 10 is shown as a powder or a particulate matter, for the convenience of depiction. However, the solid composition is not necessarily a powder or a particular matter.

Furthermore, the step of forming microparticles includes disintegration of a solid preparation for internal use. Here, the term "disintegration" refers to a phenomenon in which a molded preparation for internal use breaks down in the liquid of the digestive tract or the like and disperses at least to the level of the constituent particles. Disintegration does not necessarily mean complete dissolution of the active ingredient, for example, the ultra-sparingly water-soluble drug.

The ultra-sparingly water-soluble drug used in the present invention is not particularly limited as long as the solubility of the drug is less than 10 µg/ml in water, the Japanese Pharmacopoeia first fluid or the Japanese Pharmacopoeia second fluid, all at a temperature of 37°C. The drug is acceptable if the required solubility of the drug is satisfied for any of water, the Japanese

Pharmacopoeia first fluid and the Japanese Pharmacopoeia second fluid under the conditions of 37°C. The solubility is preferably less than 5 µg/ml, more preferably less than 2 µg/ml. Also, from the viewpoint that many drugs are usually absorbed around the small intestine, a solubility of the drug in the Japanese Pharmacopoeia second fluid is preferably less than 10 µg/ml, more preferably less than 5 µg/ml, even more preferably less than 2 µg/ml.

Furthermore, when a solid composition comprising the ultra-sparingly water-soluble drug in an amorphous state, a polymer base and a nonionic surfactant, is dispersed in a liquid, the solid composition forms microparticles having a particle size of 1 µm or less. In this case, a drug having a solubility of less than 10 µg/ml is preferred because it can be kept amorphous.

Also, the ultra-sparingly water-soluble drug used in the present invention may be in the form of a salt that is generally used in formulation.

Furthermore, with regard to the liquid for dispersing the solid composition, water is a model of achlorhydria or the gastric juice of aged people, the Japanese Pharmacopoeia first fluid is a model of the normal human gastric juice, and the Japanese Pharmacopoeia second fluid is a model of the normal human intestinal fluid. The Japanese Pharmacopoeia first fluid and second fluid are defined in the section of disintegration test in the 12th edition of the Japanese Pharmacopoeia. The Japanese Pharmacopoeia first fluid is an aqueous solution having a pH value of about 1.2, prepared by adding water to 2 g of sodium

chloride and 7.0 ml of hydrochloric acid so as to reach the volume of 1000 ml. The Japanese Pharmacopoeia second fluid is an aqueous solution having a pH value of about 6.8, prepared by adding water to 250 ml of a 0.2 M aqueous solution of potassium dihydrogen phosphate and 118 ml of a 0.2 N aqueous solution of sodium hydroxide so as to reach the volume of 1000 ml.

The term solubility as used herein means the amount dissolved within 30 minutes when a drug, powdered in the case of being solid, is added in a solvent and vigorously shaken to be mixed for 30 seconds at an interval of 5 minutes.

The type of the ultra-sparingly water-soluble drug used in the present invention is not particularly limited. For example, an anti-ulcer agent, an agent for psychoneurotic disorders, an anti-tumor agent, an antibiotic, a diuretic, a drug for central nervous system, a hypnotic or sedative, an anti-anxiety drug, an antiepileptic, an anti-inflammatory antipyretic analgesic, a stimulant, an antihypnotic, an antiparkinsonian agent, a skeletal muscle relaxant, a drug for autonomic nervous system, a spasmolytic agent, a cardiotonic agent, an antiarrhythmic agent, an antihypertensive drug, a vasodilator, an antilipidemic agent, a circulatory drug, a respiratory stimulant, an antitussive, an expectorant, a bronchodilator and the like may be mentioned.

Preferable examples of the ultra-sparingly water-soluble drug include benzodiazepine derivatives which have a gastrin antagonistic action and act as anti-ulcer agents.

For example, the benzodiazepine derivatives described in PCT/JP91/01720 (WO 92/11246), PCT/JP94/01094 and the like may be mentioned.

Other examples thereof include benzoazepine derivatives which are vasopressin antagonists. For example, condensed benzoazepine derivatives (PCT/JP94/01183 and the like) and benzoazepine derivatives (PCT/JP94/01409 and the like), benzodiazepine derivatives (PCT/JP91/01720 (WO 92/11246)) may be mentioned.

The polymer base used in the present invention is not particularly limited as long as the polymer base is pharmaceutically acceptable and can disperse an ultra-sparingly water-soluble drug in an amorphous state. For example, water-soluble polymers or enteric polymers may be mentioned.

Examples of the water-soluble polymer include hydroxypropylmethylcellulose (for example, trade name TC-5, METOLOSE 90 and METOLOSE 65SH by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), hydroxypropylcellulose (for example, trade name NISSO-HPC by Nippon Soda Co., Ltd.), methylcellulose (for example, trade name METOLOSE SM by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), hydroxyethylcellulose (for example, trade name NATROSOL by Hercules Japan, Ltd.), polyvinylpyrrolidone (for example, trade name KOLLIDON by BASF Japan, Ltd.), macrogol (for example, trade name NISSO Polyethylene glycol #6000 by Nippon Soda Co., Ltd.), and the like. Preferably, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose and hydroxyethylcellulose may be mentioned.

Examples of the enteric polymer include

hydroxypropylcellulose phthalate (for example, trade name HPMCP by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), hydroxypropylmethylcellulose (for example, trade name SHIN-ETSU AQOAT by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboxymethyl ethylcellulose (for example, trade name CMEC by Freund Corporation), cellulose acetate phthalate (for example, trade name CAP by Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), methacrylic acid copolymers (for example, trade name EUDRAGIT L, EUDRAGIT S and EUDRAGIT L30D-55 by Rohm Pharma GmbH), and the like.

The amount of the polymer base is 0.5 to 20 parts by weight, preferably 1 to 10 parts by weight, more preferably 1 to 5 parts by weight, relative to 1 part by weight of the ultra-sparingly water-soluble drug. This is because if the amount is less than 0.5 parts by weight, the polymer base may be frequently insufficient for amorphizing the drug. If the amount exceeds 20 parts by weight, the volume of the preparation is so large that it is difficult to take the preparation by mouth, and thus it is not preferable in practice. The polymer bases may be used singly or as the admixture of two or more if necessary.

Examples of the nonionic surfactant used in the present invention include, but not limited to, fatty acid esters and ethers.

Examples of the fatty acid esters include sucrose fatty acid esters (sugar esters), polyethylene glycol fatty acid esters, sorbitan fatty acid esters, propylene glycol fatty acid esters, polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, glycerin fatty

acid esters, polyoxyethylene glycerin fatty acid esters, and polyoxyethylene sorbite fatty acid esters. Examples of the ethers include polyoxyethylene alkyl ethers, block polymer type ethers, and polyoxyethylene alkyl allyl ethers. Among them, polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters and block polymer type ethers are particularly preferred.

Examples of the polyoxyethylene hardened castor oil include hydrogenated castor oil polyoxyethylene ethers, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, polyoxyethylene hardened castor oil (20E.O), polyoxyethylene hardened castor oil (5E.O), polyoxyethylene hardened castor oil 50 (HCO-50), and polyoxyethylene hardened castor oil 60.

Examples of the polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters include Polysorbate 40 (Tween 40), Polysorbate 60 (Tween 60), Polysorbate 65, Polysorbate 80 (Tween 80), and polyoxyethylene sorbitan monolaurate (20E.O).

Examples of the block polymer type ethers include polyoxyethylene[160] polyoxypropylene[30] glycol (Pluronic F68), and polyoxyethylene oxypropylene cetyl ether (20E.O 4P.O).

The amount of the nonionic surfactant is 0.1 to 3 parts by weight, preferably 0.2 to 1.5 parts by weight, more preferably 0.25 to 1.25 parts by weight, relative to 1 part by weight of the ultra-sparingly water-soluble drug. This is because if the amount is less than 0.1 parts by weight or more than 3 parts by weight, it is difficult for the solid composition to form microparticles when dispersed in a liquid. The nonionic surfactant can be used singly or as

the admixture of two or more if necessary. The nonionic surfactant may be added together with the ultra-sparingly water-soluble drug and the polymer base during the production of a solid dispersion. Also, the nonionic surfactant may be added after the production of a solid dispersion of the ultra-sparingly water-soluble drug and the polymer base.

The constitution ratio of the ultra-sparingly water-soluble drug, the polymer base and the nonionic surfactant used in the present invention is (ultra-sparingly water-soluble drug) : (polymer base) : (nonionic surfactant) = 1 : (0.5 to 20) : (0.1 to 3) by weight. A preferred constitution ratio is (ultra-sparingly water-soluble drug) : (polymer base) : (nonionic surfactant) = 1 : (1 to 10) : (0.1 to 3). Preferably, the constitution ratio is 1 : (0.5 to 20) : (0.25 to 15) and more preferably 1 : (1 to 10) : (0.25 to 1.5).

With regard to the microparticles formed when the solid composition is dispersed in a liquid such as water or buffer solution, the constitution ratio of the ultra-sparingly water-soluble drug, the polymer base and the nonionic surfactant is preferably (ultra-sparingly water-soluble drug) : (polymer base) : (nonionic surfactant) = 1 : (0.01 to 1) : (0.1 to 0.5) by weight. A more preferred constitution ratio is (ultra-sparingly water-soluble drug) : (polymer base) : (nonionic surfactant) = 1 : (0.1 to 0.6) : (0.1 to 0.4) by weight.

The solid composition of the present invention is obtained by dissolving or suspending an ultra-sparingly water-soluble drug, a polymer base and a nonionic surfactant

in a solvent, and removing the solvent from the resulting solution by drying under reduced pressure, lyophilization, spray drying or the like.

Although the obtained powder or particulate matter may be used as it is, it may be also prepared into fine granules, granules, tablets, capsules or the like, which are conventionally known as oral preparations, together with excipients that are acceptable in preparations.

The solid composition of the present invention can also be dispersed in water and optional excipients are added thereto so as to obtain a liquid preparation for oral administration.

Brief Description of Drawings

Fig. 1 shows the mechanism of the absorption of the drug comprised by the solid composition of the present invention.

Fig. 2 shows the particle size distribution obtained when the solid composition of Example 1 is dispersed in water.

Fig. 3 shows the particle size distribution obtained when the solid composition of Comparative Example 1 is dispersed in water.

Fig. 4 shows the particle size distribution obtained when the solid composition of Control Sample 4 is dispersed in water.

Fig. 5 shows the plasma drug concentrations obtained when the solid compositions of Example 1 and Control Sample 1 are orally administered to a dog.

Fig. 6 shows the plasma drug concentrations obtained when the solid compositions of Example 1 and Control Sample 2 are orally administered to a dog.

Fig. 7 shows the particle size distribution obtained when the solid composition of Comparative Example 5 is dispersed in water.

Fig. 8 shows the particle size distribution obtained when the solid composition of Comparative Example 6 is dispersed in water.

Best Mode for Carrying Out the Invention

Hereinafter, the present invention will be more specifically described by way of Examples, Comparative Examples and Experimental Examples, but the present invention is not construed as being limited to these.

The particle size was measured using a particle size distribution measurement analyzer, LA-910, manufactured by Horiba Instruments, Ltd. The drugs used in Examples, Comparative Examples and Experimental Examples had the solubility values ($\mu\text{g}/\text{ml}$) in the Japanese Pharmacopoeia second fluid, which is a buffer solution having a pH value of about 6.8, as summarized in Table 1.

Table 1. Solubility of various drugs in Japanese Pharmacopoeia second fluid

Compound name	Solubility ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
YM022	0.0041
YM087	1.8
Nifedipine	10

Example 1 (not translated)

Comparative Example 1 (not translated)

Example 2

The 1g of 4' - [(2-methyl-1,4,5,6-tetrahydroimidazo[4,5-d] [1]benzazepin-6-yl)carbonyl]-2-phenylbenzanilide
(hereinafter referred to YM087), 3g of

hydroxypropylmethylcellose and 0.5g of polyoxyethylene hardened castor oil were dissolved in a mixed solvent of methylene chloride and methanol (8:2), and spray-dried to obtain a powder of solid composition.

The analysis of the obtained powder with the powder X-ray diffraction method revealed that YM087 in the powder was amorphous. The obtained powder was dispersed in the Japanese Pharmacopoeia second fluid defined in the section of disintegration test in the 12th edition of the Japanese Pharmacopoeia so that microparticles having a particle size of 0.1 to 1 μm were obtained.

*** (The other Examples, Comparative Examples and Experimental Examples are not translated)

Industrial Applicability

According to the present invention, when the solid composition comprising an amorphized, ultra-sparingly water-soluble drug having a solubility of less than 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, a polymer base and a nonionic surfactant is dispersed in a liquid, it can stable microparticles having a particle size of 1 μm or less and thereby improves the absorption through the digestive tract.

According to the present invention, an ultra-sparingly water-soluble drug can maintain amorphousness after forming the microparticles so that good elusion is maintained.

The ultra-sparingly water-soluble drug is eluted in the steps until or after the microparticles are formed, the solubility can be maintained in a long period of time such as three to seven days or more after the ultra-sparingly water-soluble drug is dispersed in a liquid. That is, according to the invention, the solid dispersion dispersed in a liquid can be kept stable for a long period of time.